

CLINIQUE DERMATOLOGIQUE DE ZURICH

Professeur : Dr BRUNO BLOCH

DE LA THÉRAPIE ACTUELLE
DU
LUPUS ÉRYTHÉMATEUX

UN CAS DE CANCROÏDE
DÉVELOPPÉ CHEZ UNE MALADE ATTEINTE DE LUPUS
ÉRYTHÉMATEUX CHRONIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

JOSETTE DEBARGE

de Genève



Thèse N° 1166

LAUSANNE

IMPRIMERIE LA CONCORDE

1925

CLINIQUE DERMATOLOGIQUE DE ZURICH

Professeur: Dr BRUNO BLOCH

DE LA THÉRAPIE ACTUELLE
DU
LUPUS ÉRYTHÉMATEUX

UN CAS DE CANCROÏDE
DÉVELOPPÉ CHEZ UNE MALADE ATTEINTE DE LUPUS
ÉRYTHÉMATEUX CHRONIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

JOSETTE DEBARGE

de Genève



Thèse N° 1166

LAUSANNE

IMPRIMERIE LA CONCORDE

1925



Digitized by the Internet Archive
in 2026

En terminant mes études, je désire exprimer ma reconnaissance aux Professeurs qui m'ont guidée et spécialement à MM. les Professeurs M. Roch, M. Askanazy, R. Chodat. et Ch. DuBois.

Qu'il me soit permis aussi de dire ma gratitude à la Clinique dermatologique de Zurich pour le bon accueil et l'éminente direction que j'y ai rencontrés et qui m'ont rendu la rédaction de ce travail facile.

La Faculté de Médecine, sur le préavis favorable de M. le professeur H. Cristiani, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 25 juillet 1925.

Le doyen :
H. CRISTIANI.

DIVISION DU TRAVAIL

I.	Introduction	1
II.	Etude des résultats obtenus de 1917 à 1924 à la Polyclinique dermatologique de Zurich dans le traitement du lupus érythémateux	4
§ 1.	Méthode de Holländer	4
§ 2.	Cryothérapie par l'acide carbonique congelé	9
§ 3.	Irradiations de thorium X	14
§ 4.	Injections intraveineuses de sels complexes d'or et spécialement de chrysolgan	17
III.	Conclusions	30
IV.	Un cas de cancroïde développé chez une malade atteinte de lupus érythémateux chronique	32
V.	Bibliographie	37

N. B. — Les chiffres entre () sont des renvois à la bibliographie.

I

Introduction.

De toutes les affections cutanées, le lupus érythémateux est peut-être celle dont l'évolution clinique et surtout la pathogénie présentent la plus grande complexité. Celle-ci nous explique que les méthodes thérapeutiques les plus diverses aient été préconisées, sans que jamais elles aient donné les succès définitifs que l'on en attendait. Aussi le traitement du lupus érythémateux est-il un problème sans cesse renouvelé qui mérite d'ailleurs une attention spéciale, car il s'agit d'une maladie extraordinairement tenace et mutilante, d'une haute importance au point de vue cosmétique.

D'autre part la gravité de cette affection se trouve singulièrement accrue par la transformation imprévisible d'une forme chronique en un lupus érythémateux aigu, à terminaison mortelle le plus souvent.

Enfin les relations étiologiques possibles avec la tuberculose augmentent encore l'intérêt de ce problème thérapeutique. Toutes ces raisons nous ont engagée à examiner les résultats fournis par les différentes méthodes employées à la clinique dermatologique de Zurich au cours des huit dernières années.

Avant de passer à l'examen de ces résultats, nous voudrions nommer les principales méthodes thérapeutiques les plus généralement usitées jusqu'ici.

L'incertitude où nous sommes du facteur étiologique du lupus érythémateux nous condamne à l'**empirisme**. Celui-ci a toujours été polypragmatique : méthodes chimiques, physiques, chirurgicales ont été largement utilisées ¹.

Le **TRAITEMENT INTERNE** du lupus érythémateux consiste à lutter contre les troubles internes (gastro-intestinaux, utéro-ovariens, circulatoires) qui favorisent la congestion faciale, et à tonifier l'état général.

Si l'on peut dépister la tuberculose dont la relation avec le lupus érythémateux a été souvent observée, il faut la combattre. En outre, la quinine semble douée d'une action curative (que nous étudierons plus loin).

Le **TRAITEMENT LOCAL** a toujours été considéré comme le plus actif et presque tout a été essayé.

Nous ne ferons que mentionner les méthodes chirurgicales : extirpation totale, scarifications, curettage, qui ne sont plus guère employées.

Les agents chimiques ont surtout été mis à contribution, bien que depuis le début de ce siècle on semble leur préférer les procédés physiques. Des compresses calmantes et des poudres inertes aux caustiques irritants, les produits employés sont légion. Nous retiendrons les savons, les pommades et emplâtres mercuriels, l'iode, la résorcine, l'acide salicylique et l'acide pyrogallique qui semblent assez généralement appréciés. Mais les conclusions des thérapeutes se contredisent bien souvent et aux beaux résultats succèdent fréquemment les échecs.

Depuis le début de ce siècle, à part les cautérisations et les scarifications qui sont à peu près abandonnées, les méthodes physiques ont été largement appliquées : photothérapie (lampe de Finsen et de quartz), irradiations

¹ Nous renvoyons le lecteur aux travaux de JADASSOHN (1) et de LENGLET (2) qui nous ont servi de base pour ce court exposé historique.

(rayons X, radium, mésothorium, thorium X), cryothérapie, l'électricité moins souvent (diathermie), et assez rarement l'hydrothérapie (douches filiformes). Bien que de nombreux thérapeutes recommandent encore la photothérapie et les irradiations, les résultats n'en semblent guère encourageants. Car, à côté de réels succès, on note de très nombreux échecs qui laissent les foyers amoindris dans leur vitalité, réagissant mal ou trop violemment aux thérapies ultérieures. Et puis, n'oublions pas les radiodermites fréquentes, les ulcères, assez rares il est vrai, et les cancers possibles. Le thorium X semble moins offensant que les autres irradiations et nous en reparlerons plus loin ainsi que de la cryothérapie.

Ces dernières années on a cherché à sortir de l'empirisme.

La croyance en une étiologie tuberculeuse (toujours plus probable) a fait tenter la tuberculine, sans résultats bien nets, semble-t-il, et une auro-thérapie dont nous reparlerons longuement.

Les arsénobenzols ont été injectés avec résultats contradictoires.

Enfin, en Angleterre surtout, où l'étiologie infectieuse est envisagée, les sérums antistreptococciques, l'amygdalectomie, l'extirpation des dents cariées et des ganglions tuméfiés accusent des succès.

II

Etude des résultats obtenus de 1917 à 1924 à la Policlinique dermatologique de Zurich dans le traitement du lupus érythémateux.

En ces huit dernières années, 138 cas de lupus érythémateux (dont 73 % de femmes) ont été traités à la polyclinique dermatologique de Zurich.

Les méthodes qui ont été les plus employées sont :

1. LA MÉTHODE DE HOLLÄNDER (thérapie interne par la quinine, externe par l'iode).
2. LA CRYOTHÉRAPIE PAR L'ACIDE CARBONIQUE CONGELÉ.
3. L'IRRADIATION PAR LE THORIUM X.
4. LES INJECTIONS INTRAVEINEUSES D'UN SEL COMPLEXE D'OR : LE CHRYSOLGAN.

Nous voulons dans ce travail tenter d'exposer ces méthodes et les résultats qu'elles ont donnés.

§ 1. Méthode de Holländer.

En 1902, Holländer propose (3) pour le lupus érythémateux une méthode thérapeutique à laquelle il attribue une vertu curative toute spécifique : il s'agit de l'emploi

simultané de quinine à l'intérieur et de teinture d'iode à l'extérieur.

Si le patient ne présente pas d'idiosyncrasie à la quinine (ce que l'on éprouve en lui en donnant 0,05), il prend chaque jour 3 fois 0,50 d'un sel de quinine, et matin et soir, 5 à 10 minutes après l'ingestion, il badigeonne intensément les foyers morbides à la teinture d'iode. Après 5 à 6 jours de traitement, arrêt de même durée jusqu'à la chute des croûtes dues à l'irritation par l'iode. On recommence, en augmentant les doses si l'effet est insuffisant.

Pour obtenir la guérison, Holländer a dû donner en moyenne 60 gr. de quinine. Il note, outre les phénomènes accessoires que provoquent souvent les fortes doses de cet alcaloïde (vertiges, bourdonnements d'oreilles, tiraillements dans les membres), l'apparition *habituelle* d'un exanthème, soit sous forme de rougeur diffuse, soit sous forme de plaques rouges, brunâtres, durant assez longtemps et ressemblant (!) à des foyers de lupus érythémateux. Dans aucun cas, il n'a observé de dommages durables et presque toujours, il a obtenu la guérison.

Cette méthode a été passablement appliquée, surtout en pays germaniques, et en général son action curative et son innocuité ont été reconnues.

En 1921, Stumpke (4) constate qu'elle s'est acquise une place honorable dans la thérapie du lupus érythémateux et en 1923 Darier (5) dit qu'on en vante les succès.

* * *

A LA POLICLINIQUE DERMATOLOGIQUE DE ZURICH, nous trouvons depuis 1917, outre une vingtaine de cas où cette méthode ne servit que d'adjuvant, **34 cas** traités uniquement ou essentiellement par elle. Dans **30 %** de ces cas (10 cas), elle a amené la **guérison**, dans **32 %** (11 cas), une **forte amélioration**, dans **38 %** (13 cas), elle a **échoué**. Ces proportions sont encourageantes lorsqu'il s'agit du lupus érythémateux.

Ce qui frappe, c'est le peu de phénomènes toxiques observés : 5 fois seulement sur 50 cas la quinine provoqua des vertiges, une seule fois un exanthème ; l'iode causa trois fois une trop forte irritation locale et une fois de la nervosité.

En général, on observe dès le début du traitement une diminution de l'érythème et de l'infiltration, diminution qui se poursuit paisible et progressive et la guérison est souvent obtenue après peu de mois.

La méthode appliquée diffère un peu de celle de Holländer : la quantité journalière de quinine ne dépasse pas un gramme ($3 \times 0,25$; $2 \times 0,50$) la teinture d'iode est diluée à $\frac{1}{2}$, au $\frac{1}{3}$ ou même au $\frac{1}{5}$, enfin le traitement se poursuit plusieurs semaines sans interruption.

Examinons nos résultats d'un peu plus près.

Les **10 cas guéris** ont été contrôlés en automne 1924, assez longtemps après la fin du traitement (pour la plupart après 7 à 5 ans, pour le plus récent après un an).

6 de ces guérisons ont été obtenues par le Holländer seul, et ce sont de beaux succès : le traitement avait duré respectivement 1 mois, $1 \frac{1}{2}$ mois, 2 mois, 5 mois (2 fois) et 11 mois, et au contrôle la peau pouvait être déclarée normale. Dans 3 de ces cas on est frappé de l'analogie des lésions avec celles d'un lupus pernio (2 fois il y avait également des foyers aux mains). Dans tous ces cas du reste l'hyperémie et l'infiltration l'emportaient de beaucoup sur les lésions épithéliales et, après la guérison, la tendance à l'acrocyanose subsistait quelquefois.

Les 4 autres guérisons ont été obtenues avec l'aide d'autres thérapies : on peut du moins affirmer que le Holländer a été un adjuvant sans aucune action secondaire regrettable.

Dans 11 autres cas, le Holländer qui fut la seule thérapie obtint une **forte amélioration**. Deux de ces cas sont encore en traitement. Deux autres cas seulement sont revenus pour le contrôle :

L'un qui souffrait en 1921 d'un lupus vespertillo centrifuge, fortement amélioré après 1 ½ mois de traitement, ne présentait plus en juillet 1924 qu'un érythème induré et squameux du lobule de l'oreille.

L'autre cas contrôlé : lupus disséminé, traité à son début en août 1918, présentait en octobre 1924 encore de rares foyers tenaces à la nuque et au lobule des oreilles.

Nous n'osons déduire de ces deux contrôles que les sept autres cas qui furent fortement améliorés par le Holländer et que nous n'avons pas revus sont également presque guéris.

De ces 11 cas les uns étaient récents, d'autres dataient de plusieurs années; les uns étaient fixes, les autres centrifuges ou disséminés : leur seul caractère commun est le fait que les lésions conjonctivo-vasculaires l'emportaient toujours sur les lésions épithéliales et que, chez les femmes surtout, des troubles vasomoteurs s'associaient au lupus. Le traitement, le plus souvent très court (1 ½ mois à 4 mois), eut une heureuse influence sur ces troubles circulatoires.

Dans les **13 cas** qui nous restent, **le traitement a échoué**. D'autres thérapies (neige carbonique le plus souvent) échouèrent également ; dans un cas pourtant le chrysolgan remporta un beau succès.

Dans 2 de ces cas où il s'agissait de petits foyers fixes de la pointe du nez, le processus ne s'est pas étendu, mais est resté actif, et cela 5 ans et 3 ans après la fin du traitement.

Dans 6 cas (foyers nombreux du visage isolés ou confluents), la réelle amélioration qu'amena le traitement fut suivie de récédive.

Dans 3 cas, on observe une irritabilité spéciale des foyers : le traitement y est toujours suivi d'une forte inflammation locale, érysypéloïde quelquefois, et cela aussi bien lorsqu'on remplace la teinture d'iode diluée par de la vaseline ou de l'alcool salicylé à 10 %. C'est dans un de ces cas que la guérison fut obtenue par le chrysolgan.

Nous aimerions nous attarder un peu sur un des deux cas qui nous restent, bien qu'il soit plus intéressant au point de vue clinique qu'au point de vue thérapeutique.

Il s'agit d'une femme de 32 ans qui, pendant l'hiver 1920-1921, peu après le début clinique d'une tuberculose pulmonaire, vit apparaître subitement un lupus érythémateux disséminé. Le 23 mars 1921, on constate : au visage, un œdème rouge livide parsemé de taches rouges peu infiltrées ; aux mains, aux avant-bras, aux pieds, aux jambes des nodules isolés ou groupés, rouge livide à centre squameux, laissant un ton brun à la vitro-pression. — Au cuir chevelu et aux muqueuses, rien. — Au sommet du poumon droit, lésion à tendance fibreuse ; température 38°, réaction de Mantoux : négative. Sous l'effet de la quinine (car la teinture d'iode fut remplacée par du bor cold cream) l'exanthème régresse vite, la température tombe et le 20 mai 1921 on note la guérison. Mais en octobre 1921 nouvelle poussée de même caractère aux mains et au visage. Traitée par l'arsenic, le soleil artificiel, la lampe de Finsen, les badigeonnages astringents, la malade sort guérie en janvier 1922. En avril 1922, nouvel érythème papuleux des joues, des mains et des avant-bras. On prescrit le Holländer, dont on ne peut suivre l'effet, car la malade doit faire une cure sanatoriale pour sa tuberculose pulmonaire. Elle mourut l'année suivante, âgée de 34 ans.

Avant de conclure, citons le seul cas où nous ayons observé un exanthème toxique :

Chez une jeune fille de 22 ans apparut subitement une éruption papuleuse aux mains accompagnée de fièvre et de malaise, 13 jours après le début du traitement au Holländer et une application simultanée de lampe de Finsen.

Dans la littérature, des cas sont cités où la quinine semble sensibiliser à l'action de la lumière (Ullmann) (6).

L'écart entre les exanthèmes observés « habituellement » par Holländer et le seul cas que nous avons observé tient probablement au dosage plus doux.

Nous concluons donc en recommandant l'essai de la méthode de Holländer surtout dans les formes conjonctivo-vasculaires accompagnées de troubles circulatoires. Comme

nous l'avons vu, elle s'y montre active, guérit même, en tout cas encourage les processus naturels de guérison, et agit également d'une manière favorable sur l'état général.

Facile à appliquer, indolore, sans danger, cette méthode est en général appréciée des malades.

§ 2. Cryothérapie par l'acide carbonique congelé.

Déjà avant 1907, la cryothérapie avait été essayée contre l'érythème : méthode de Hébra, badigeonnages à l'alcool absolu mentholé, chloréthyle, air liquide.

Mais en fait, c'est depuis que, en 1907, au Congrès de dermatologie de Chicago, Allen Pusey eut exposé l'emploi si simple de l'acide carbonique congelé que la cryothérapie est devenue une méthode courante en dermatothérapie.

Peu coûteuse et plastique, la neige carbonique, dont le point de congélation est à : -80°C , peut être appliquée exactement sur la place désirée. L'intensité de la congélation dépend du temps d'application et de la pression exercée (il faut toujours exercer une pression pour éviter qu'il ne se forme une couche d'air isolante par évaporation de la neige). L'effet en est une nécrose superficielle de la peau avec oblitération des vaisseaux et réaction inflammatoire. C'est cette réaction qu'on recherche, car l'hyperémie durable qu'elle cause aurait une action curative. Cette réaction prend la forme d'une dermatite vécisulobulleuse qui, d'après Pusey (7), disparaîtrait en moins de 15 jours sans laisser de trace si la durée d'application n'a pas dépassé 30 secondes ; après 30 secondes il subsisterait une légère cicatrice, et après 50 à 60 secondes, une cicatrice superficielle blanche et lisse. Pusey préfère les applications douces, répétées, à une action unique intense.

Il résume ainsi les résultats obtenus par lui dans le traitement du lupus érythémateux : quelquefois dimi-

nution de l'érythème et même disparition des taches, jamais guérison.

Dans les années suivantes, les expériences faites un peu partout de ce traitement du lupus érythémateux sont beaucoup plus favorables, et en parcourant la littérature on est frappé de l'unanimité des témoignages optimistes : en Amérique, Gottheil (8), Dittrich (9) ; en France, Pautrier et Gouin (10), Meneau (11) ; en Allemagne, Lewandowsky (12), Löhnberg (13) ; au Danemark, Haslund (14) ; en Espagne, Nonell et Serrano (15) ; partout on vante la simplicité et le coût réduit de la méthode, la réalité et la rapidité de son action curative, le peu de douleurs qu'elle cause et les jolies cicatrices qu'elle provoque.

La méthode n'est toutefois pas jugée parfaitement inoffensive par tous.

Strassberg (16) cite un cas de lupus fixe où depuis une demi-année déjà des ulcérations provoquées par la neige carbonique se rouvraient toujours à nouveau.

Et, en 1910 déjà, Janeway (17) publiait le cas suivant :

Il s'agit d'une femme de 60 ans souffrant depuis 30 ans d'un lupus érythémateux étendu. Au cours des 4 dernières années, traitement aux R. X. suivi d'amélioration. Les foyers demeurés actifs sont alors traités avec la neige carbonique. En un point où l'application fut de durée double qu'ailleurs, se développa 2 semaines après une tumeur qui, excisée, se montra être un cancer.

Il ne nous paraît pas douteux aujourd'hui que les R. X. sont responsables de cette dégénérescence carcinomateuse, et il nous paraît indiqué de mettre en garde les médecins contre les complications fâcheuses que peut déterminer la neige carbonique dans les cas traités antérieurement par les R. X. ou le radium.

Passons maintenant à l'examen des *résultats* obtenus en ces huit dernières années à la POLICLINIQUE DERMATOLOGIQUE DE ZURICH.

Si nous laissons de côté les cas assez nombreux où la neige carbonique a servi seulement d'utile adjuvant (une ou deux applications sur un foyer tenace ou sur une récidive), il nous reste **28 cas** où la cryothérapie a été appliquée assez longtemps (pendant des années quelquefois) pour qu'on puisse juger des résultats.

Dans **32** $\frac{0}{10}$ des cas (9 cas) on peut parler de **guérison**, dans **32** $\frac{0}{10}$ (9 cas) d'une légère **amélioration** (dans ce sens, que tout en restant actifs les foyers ne se sont pas accrus), dans **32** $\frac{0}{10}$ encore (9 cas) le traitement a **échoué**, et dans le **dernier cas** il a peut-être été **offensant**.

Nous sommes assez loin des résultats d'Haslund qui, après deux ans d'essais et une expérience de 80 cas, écrivait (14) que même dans les cas rebelles : « La guérison définitive ou, pour nous exprimer avec une prudente réserve, temporaire, semble bien n'être qu'une question de temps ».

Dans les **9 cas guéris** (dont 6 seulement ont pu être contrôlés) il s'agissait de foyers du visage isolés, petits, peu nombreux, où l'infiltration et l'hyperkératose l'emportaient sur l'érythème : de **formes fixes**, en un mot.

4 ont guéri **sans cicatrice** : le contrôle fait 7 ans, 5 ans (2 cas), 1 an après la cessation du traitement permit à peine de retrouver le siège du mal. Mais, chose déconcertante, dans 3 de ces cas, la durée de congélation avait été prolongée : 80'' ; 1' ; 40'' et pourtant de l'avis presque unanime (qui est le nôtre aussi), les congélations prolongées doivent être évitées, car elles provoquent généralement de vilaines cicatrices.

Dans les **3 cas** qui n'ont pu être contrôlés, la **cicatrice** était **à peine visible** à la fin du traitement et le processus semblait arrêté.

Dans les **2 derniers cas**, la **guérison** était durable (contrôle après 6 ans, 1 an) mais **inesthétique**.

Notons en particulier la cicatrice blanche, polie, très évidente d'un foyer de la pointe du nez, où il n'avait pas fallu moins de 8 séances de congélation de 15'' à 30''.

Dans un autre de ces 9 cas, on est frappé de l'œdème violent qui suivit la première application de neige carbonique : l'anamnèse indique une thérapie antérieure aux R. X. et à la lampe de quartz.

Dans les **19** autres **cas** les **résultats** sont **peu encourageants**.

Dans **9 cas** le traitement a peut-être **empêché l'accroissement des foyers**. En effet, dans 4 de ces cas qui ont pu être contrôlés (5 ans, 2 ans (2 cas) et 1 an après le traitement) on ne constata pas de nouveaux foyers et le pourtour des anciens ne progressait plus. L'activité du processus se trahissait pourtant par des points érythémateux, infiltrés, recouverts de squames épaisses et adhérentes, et cela en plein tissu cicatriciel blanc, parcheminé. 8 de ces cas « stabilisés » étaient des formes fixes ; peu étendues, affectant en général la pointe du nez. Le neuvième, plus étendu, se montra particulièrement tenace :

Le lupus avait débuté en 1911 sur le côté gauche du nez. La patiente, traitée auparavant aux R. X., radium, à la neige carbonique et la lampe de quartz, vint à la polyclinique de Zurich en août 1918 avec un lupus en forme de papillon, cicatriciel, atrophique, avec au centre des télangiectasies et des troubles de pigmentation et au pourtour de nombreux points érythémato-squameux ; on observait en outre un nouveau foyer en peau saine. Du 1^{er} octobre 1918 au 4 novembre 1920 elle reçut 16 applications de neige carbonique de 20'' à 50'' et en outre, le 4 novembre 1920, une séance de lampe de quartz de 40''. Le 26 novembre 1920, on constate un petit ulcère en fer à cheval sur le dos du nez et actuellement cet ulcère n'est pas encore cicatrisé. Cette malade est du reste encore en traitement (essai du chrysolgan) : l'activité du processus, qui ne s'est pourtant plus étendu, s'est trahie, outre les signes cliniques habituels, par une réaction de foyer nette lors d'un Mantoux et après les injections de chrysolgan.

Dans **9 autres cas** il s'agissait de formes beaucoup plus étendues et progressives, plus vasculaires aussi, et l'**échec** du traitement a été **complet**.

Dans 5 cas, qui n'ont pu être contrôlés, on note après les séances de congélation un accroissement des anciens foyers et l'apparition de nouveaux foyers.

Les quatre que nous avons contrôlés étaient en pleine activité. C'était des formes hyperémiques, centrifuges. D'accord avec Haslund lorsqu'il les déclare très réfractaires à la cryothérapie, nous ne partageons pas son espoir d'arriver, par une patiente répétition des congélations, à une guérison définitive.

Quelques détails sur ces cas montreront pourquoi.

Dans l'un, il s'agissait d'un cultivateur de 59 ans qui, après une année de traitement à la neige carbonique (en clientèle privée), d'avril 1923 à avril 1924, présentait en octobre 1924, sur tout le visage sauf le front, un semi abondant de papules rouge vif confluant quelquefois en infiltrations linéaires (altérations histologiques typiques), et cela dans une peau aux modifications cicatricielles si peu esthétiques qui caractérisent le traitement prolongé à la neige carbonique.

Un autre cas est tout semblable, sauf qu'avant la cryothérapie, le radium, les rayons X et un traitement mixte Holländer-Pondorf avaient également échoué.

Dans les deux autres cas il s'agit de femmes, et les récurrences à marche assez rapidement progressive apparaissent en peau saine.

Dans ces cas, nous tentons le chrysolgan.

Que conclure ?

Sans partager l'optimisme que nous avons observé chez nombre de dermatothérapeutes, **nous reconnaissons à la cryothérapie par l'acide carbonique congelé une réelle action curative en certains cas : en applications courtes (20'' à 40'') souvent répétées, avec pression assez forte, sur un petit foyer fixe ou sur une récurrence débutante.**

Dans les formes hyperémiques centrifuges nous ne croyons pas ce traitement indiqué : agissant peu, il doit être répété très souvent et, sans guérir le processus, provoque une cicatrice inesthétique.

Il est strictement contre-indiqué sur une peau affaiblie et cela spécialement après les R. X.

Ce traitement, assez pénible à supporter, présente en outre l'inconvénient de ne pas empêcher les récidives. Son action est strictement locale.

§ 3. Irradiations de thorium X.

En 1902, le thorium X fut découvert (18) par Rutherford et Soddy¹.

C'est un résidu radioactif du thorium, ayant une durée d'émanation de 3,65 jours, émettant pendant les vingt-quatre premières heures surtout des rayons α (d'une longueur d'onde de 4,3 cm. à 15° C) mais aussi des rayons β et γ .

L'action biologique du thorium X a été étudiée par plusieurs expérimentateurs. Schwarz et Zehner (19) croient qu'elle serait surtout inhibitrice de la croissance des cellules. (Ils ont observé que les nucléoprotéides et les lipoïdes surtout, les lécithines aussi, quoique moins, étaient décomposées par l'émanation de cette substance.) Ils ont en outre constaté une action hémolysante ; une transformation de l'oxyhémoglobine en méthémoglobine, et une action bactéricide.

Kahn (20) ajoute une action élective très intense sur le système hématopoïétique.

La première mention que j'ai trouvée (21) de l'emploi de thorium X en dermatothérapie date de 1912. Il s'agissait alors surtout de traiter par ce procédé les tumeurs malignes (21, 22), mais aussi diverses dermatoses (23). C'est Jadassohn qui, en 1914, a le premier mis en lumière

¹ Ces savants précipitèrent une solution de thorium, en y ajoutant de l'ammoniaque. Le résidu du filtrat, chimiquement pur de thorium, se montra doué à poids égal d'une radioactivité plusieurs milliers de fois plus forte que celle du thorium précipité. C'est ce résidu qu'ils nommèrent : thorium X.

(24) l'action curative des irradiations de thorium X sur le lupus érythémateux : c'est en effet dans le traitement de cette dermatose que l'on en a signalé les meilleurs résultats.

La technique est la suivante : une pommade ¹ contenant par cm³ 1000 unités électrostatiques est étendue sur les foyers morbides, recouverte de gaze, puis d'un pansement occlusif. Jadassohn la laissait en place quarante-huit heures et constatait une réaction subséquente plus ou moins rapide, durant plus ou moins longtemps, et guérissant avec plus ou moins de pigmentation, transitoire du reste.

Cette médication, du même ordre d'action que les R. X., est moins offensante que ceux-ci, grâce à la qualité du rayonnement : les rayons α ne produisant pas d'altérations tardives (radiodermites) si graves de conséquence. Elle offre en outre l'avantage de son coût bas, d'un dosage et d'un contrôle beaucoup plus faciles. Son emploi en polyclinique est pourtant rendu incommode par l'obligation d'une application immédiate (à cause de la courte durée d'émanation).

D'autres dermatologues : Forster (25), Lomhold (26), ont confirmé les bons résultats obtenus par Jadassohn.

* * *

A la POLICLINIQUE DERMATOLOGIQUE DE ZURICH, quelques essais ont été faits, en 1917 déjà ; mais c'est depuis 1922 que le thorium X est souvent employé sous la forme de doramad ², le plus souvent il est vrai comme adjuvant d'autres thérapies (du chrysolgan, de la neige carbonique).

Son application, d'une durée de 24 heures en général, mais quelquefois de 36 heures et même de 48 heures, provoque une réaction qui peut être plus marquée à la

¹ On peut également employer le thorium X dissous dans de l'alcool propylique.

² Pommade contenant par cm³ 1000 unités électrostatiques et préparée par l'*Auergesellschaft* à Berlin.

périphérie des foyers que sur les foyers mêmes. Cette réaction est d'intensité très variable: après une application de 48 heures elle peut manquer, et après une application de 30 heures nous avons observé un violent érythème avec léger œdème qui dura plus de 15 jours. Cette réaction peut s'accompagner d'une pénible sensation de brûlure et même de névralgie du trijumeau. Jamais nous n'avons observé d'action sur l'état général.

La réaction est suivie — et ceci surtout dans les formes hyperémiques — d'une amélioration qui semble en rapport avec l'intensité de la réaction, et qui se manifeste par une diminution de l'infiltration et de l'érythème.

Si cette amélioration est généralement obtenue, on observe pourtant des échecs :

Dans un cas de lupus fixe, peu hyperémique (traité en clinique), on constata après 5 applications de doramad (de 1000 à 2000 unités électrostatiques) de 32 à 48 heures, suivies il est vrai de réactions faibles, une extension du processus morbide au pourtour des foyers. Une autre fois (et il s'agissait alors d'une forme congestive) 9 applications de doramad n'eurent guère d'action.

La technique primitive a été modifiée dans un certain nombre de cas à la Polyclinique de Zurich : au thorium a été mélangée une pommade à la tuberculine dans l'idée d'augmenter la spécificité du traitement. Cette modification étant encore à l'essai, nous ne pouvons pas encore nous prononcer sur ses résultats.

Pour conclure, il faut reconnaître au thorium X une action immédiate favorable, ce qui en fait, spécialement dans les formes congestives, un bon adjuvant pour d'autres thérapies.

Nous n'oserions affirmer que seul il soit capable d'amener la guérison.

§ 4. Injections intraveineuses de sels complexes d'or et spécialement de chrysolgan.

Empiriquement l'or a déjà été employé intus au XVI^e siècle et Paracelsus déclarait qu'il était « le baume par excellence faisant plus que ce qu'un homme peut penser ». Mais l'or n'est réellement entré dans notre arsenal thérapeutique, spécialement contre la tuberculose, que dans ces dix dernières années et cela après des expériences systématiques sur les animaux.

L'observation de Robert Koch, qu'une culture de bacilles tuberculeux est arrêtée dans son développement par le cyanure d'or déjà à la dilution de 1 : 2.000.000, suscita l'effort des chercheurs.

Bruck (27) tente en 1912 un traitement de la tuberculose par le cyanure d'or et de potassium, traitement qui joint à une réelle efficacité une toxicité dangereuse dès qu'on augmente les doses, — de Azua (28), Sainz de Aja (29), Unna (30).

De son côté, sur l'initiative du professeur Spiess, le Dr Feldt (31) parvint, après d'intéressantes recherches¹

¹ Liebreich avait montré en 1891 que la cantharidine provoquait dans les foyers tuberculeux une réaction inflammatoire accélérant l'autolyse des tissus. Seulement cette substance est très toxique.

Feldt chercha à faire parvenir aux foyers tuberculeux une substance bactéricide en utilisant la cantharidine comme véhicule. Il la combina (en 1^{re} position) à l'éthylendiamine et abaissa ainsi sa toxicité de 680 fois, puis il ajouta à ce nouveau produit le cyanure d'or et obtint l'*Aurocantane*. Ce sel fut essayé pour le traitement de la tuberculose et Spiess, en 1914, annonce des résultats encourageants. Mais dès qu'on arrivait à des doses un peu fortes, on observait les signes de l'empoisonnement par l'acide cyanhydrique.

Feldt alors commence de nouvelles recherches : il démontre que l'or colloïdal paralyse les cultures de bacilles tuberculeux encore à la dilution de 1 : 1 000 000 alors que le cyanure de potassium n'a cet effet que jusqu'à 1 : 1000. En outre, le groupe CN est un antagoniste pharmacologique de l'or. Il chercha alors (laissant de côté la cantharidine et le cyanure) à obtenir un sel alcalin (à réaction neutre) d'un acide organique complexe d'or. (Suivant en ceci la constatation d'Ehrlich qu'un métal qui, en combinaison inorganique est un violent poison, voit, lorsqu'il est lié au groupe benzène, le quotient de son organotropie à son étiotropie s'abaisser jusqu'à un minimum.) Ce sel est le chrysolgan, un triphénol aureux $C_6H_5 \cdot NH_2 \cdot SAu \cdot COO Na$: 4 amino, 2 auomercaptobenzene, 1 carboxylate de Na.

et une étape intermédiaire, à l'aurocantane (32), à faire, vers 1916, la synthèse d'un triphénol aureux, le chrysolgan, qui, à une dilution de 1 : 1 000 000, paralyse encore les bacilles tuberculeux.

C'est une poudre jaune que l'on dissout dans un ou deux centimètres cubes d'eau distillée stérile et que l'on injecte lentement dans une veine.

Le chrysolgan jouirait d'une action spécifique sur les foyers tuberculeux, action prouvée :

1^o par l'indifférence à son égard de l'organisme non tuberculeux (des doses initiales de 0,5 restent sans effet) ;

2^o par les réactions de foyer suivies d'action curative que provoquent chez le tuberculeux de très petites doses déjà (inférieures à 0,01).

Heubner (33) (et Lewandowsky partage son opinion) (34) voit surtout dans l'or un poison capillaire, et explique les réactions focales par une paralysie vasomotrice.

Feldt (35) réfute cette thèse ¹ et émet l'hypothèse suivante : ces réactions focales qui le plus souvent se traduisent par une hyperémie inflammatoire, mais quelquefois aussi par une anémie subite (aux poumons : augmentation des râles et de l'expectoration ou assèchement brusque), seraient dues à une catalyse par l'or des processus lents d'autolyse qui s'accomplissent normalement dans les tissus épithéloïdes et lymphocytaires. Les enzymes (anticorps) cellulaires seraient alors libérés et provoqueraient l'inflammation curative (suivant que les dérivés albuminoïdes seraient vasodilatateurs ou vasoconstricteurs on observerait l'hyperémie ou l'anémie), suivie d'une néoformation de tissu fibreux vascularisé,

¹ Les lapins auxquels on injecte de trop fortes doses de chrysolgan meurent, soit subitement par paralysie des centres vasomoteurs et respiratoires, soit tardivement avec des hémorragies et épanchements internes multiples dus à des poisons capillaires produits secondairement par l'action de l'or sur les albumines organiques.

En outre, Feldt a examiné le mésentère des grenouilles pendant les injections de chrysolgan, et même à la concentration de 1 : 100 (avec le cyanure d'or de 1 : 1000) il n'a constaté aucune modification des vaisseaux.

qui isolerait et peu à peu résorberait le tissu morbide.

En un mot, l'or stimulerait les forces de défense naturelles de l'organisme et activerait le processus normal de guérison.

Son action bactéricide qu'on ne peut nier doit être peu importante vu la dilution si grande de l'or dans le sang circulant et la mauvaise vascularisation du tissu tuberculeux.

L'action de ferment inorganique de l'or, elle, n'est en rien amoindrie par cette extrême dilution. (On sait, en effet, qu'à très faibles doses, les ferments excitent les processus vitaux, qu'à doses moyennes ils les activent, qu'à fortes doses ils les suspendent et à très fortes les suppriment.)

Depuis 1917, le chrysolgan a été essayé en Allemagne surtout, mais aussi en Suisse, en Autriche, en Hongrie, au Danemark, dans le traitement des diverses formes de tuberculose, soit seul, soit associé à la tuberculine. Point digne de remarque, le chrysolgan injecté à l'acmé d'une réaction trop violente à la tuberculine coupe celle-ci, et d'autre part, lorsque le chrysolgan ne provoque plus de réactions focales, il suffit d'injecter une faible dose de tuberculine pour les faire réapparaître.

Nous croyons nécessaire de résumer¹ les résultats du traitement chrysolganique dans les diverses formes de tuberculose, car si nous ne voulons pas aborder le problème des rapports de la tuberculose et du lupus érythémateux, nous ne pouvons toutefois pas l'ignorer.

Dans toutes les formes de la tuberculose le chrysolgan aurait remporté des succès, et cela après l'échec des autres médications. Son action spécifique est admise par la plupart des thérapeutes qui l'ont essayé, et les réactions focales (soit le soir de l'injection, soit trois ou quatre jours après) sont généralement observées.

¹ On peut se procurer une bibliographie complète de la question auprès de la fabrique qui livre le chrysolgan. (E. Schering, Müllerstrasse, 170, Berlin N.)

Remède actif, le chrysolgan provoque assez souvent des phénomènes toxiques, dont nous reparlerons ainsi que de l'importante question du dosage.

Pour la tuberculose pulmonaire il serait, dans les formes à tendance fibreuse, un bon adjuvant de la cure sanatoriale ; dans les formes évolutives il serait dangereux, surtout lorsqu'il ne provoque pas de réaction focale.

Il est également contre-indiqué toutes les fois que l'organisme est trop affaibli, et dans les cas de tuberculose intestinale :

Lévy (36) cite un cas de tuberculose intestinale où une injection de 0,05 fut suivie d'une forte aggravation et, quelques mois après, de la mort.

C'est dans la tuberculose laryngée et dans la tuberculose oculaire que les résultats sont le plus encourageants (les angines tuberculeuses à forme infiltrée y réagissent mieux que les formes ulcéreuses ; et en ophtalmologie l'indication de choix serait la sclérite fraîche).

Dans les tuberculoses osseuses, génitales, ganglionnaires, également, quelques très beaux succès ont été publiés.

Dans les tuberculoses cutanées (notamment dans le lupus vulgaire) le chrysolgan se montre peu actif, alors que, fait paradoxal, il s'est révélé un médicament précieux contre le lupus érythémateux.

Martenstein (de la clinique dermatologique de Breslau) arrive même en 1922 à la conclusion (37) que le chrysolgan est le meilleur agent thérapeutique contre cette dermatose.

Avant de passer à l'examen des résultats obtenus à la clinique de Zurich, nous aimerions donner un rapide aperçu des expériences faites par d'autres dermatologues avec ce traitement du lupus érythémateux.

La première grande question est celle du dosage. Martenstein, avant 1922 (37), injectait comme dose initiale 0,05 gr. de chrysolgan, augmentait rapidement jusqu'à 0,2 gr. deux fois par semaine. La dose totale de 1,5 gr.

constituait une cure. Si besoin était, la cure était répétée une fois, deux fois après un arrêt de quelques semaines.

Cette méthode se montrait active : il obtint (sur 42 cas) 66,5 % de guérison ; 14,5 % de fortes améliorations ; 9,5 % de cas non modifiés, et 9,5 % d'aggravation. Mais les phénomènes toxiques étaient fréquents ($33 \frac{1}{3}$ % des cas) et ce fait, observé par bon nombre d'autres thérapeutes, a fait conseiller des doses beaucoup plus faibles. Feldt, qui préconise actuellement 0,001 gr. comme dose initiale, dit qu'il ne faut jamais dépasser 0,1 pro dosi et que les injections doivent être espacées de 10 à 14 jours. On n'augmente jamais la dose tant qu'on observe soit une réaction focale, soit une action thérapeutique suffisante.

Il est actuellement acquis que la guérison ne dépend pas de la quantité injectée. (Martenstein en a obtenu en 1924 (38) avec des doses totales de 0,07 et de 0,085 de chrysolgan). Les fortes doses (0,1 et plus pro dosi) auraient même, outre leur danger, une action curative moindre ; par exemple dans le cas suivant (Martenstein) (38) :

pas d'amélioration après un traitement de 1,55 (doses isolées 0,1) ; on injecte alors 0,005 et 14 jours après on observe une amélioration.

Ce fait d'observation est en faveur de l'action immuno-biologique et non pharmacologique directe du chrysolgan ; l'essentiel est d'obtenir la réaction organique « optimum », et pour cela la dose varie avec chaque malade.

Les injections ne sont suivies d'aucune réaction générale ¹, sauf en cas de tuberculose viscérale, et alors la plus grande prudence est nécessaire. La réaction focale : rougeur vive du pourtour des foyers, s'observe quelquefois. (Martenstein la note dans le tiers des cas.)

Dans les cas favorables, l'amélioration s'observe après quelques injections déjà : elle se manifeste d'abord par la disjonction de la couche d'hyperkératose qui disparaît, puis par la diminution de l'érythème et de l'infiltration.

¹ Dans 3 cas nous avons recherché, mais en vain, les modifications hémato-logiques du choc hémoclasique.

Après la guérison — et surtout après les fortes doses — il subsiste quelquefois à la marge des foyers, ou même dans tout leur territoire, une pigmentation brun café, transitoire du reste. (Ullmann (39) la croit due à une combinaison élective de l'or à ce niveau.)

Les thérapeutes divergent dans l'appréciation des formes de lupus érythémateux les mieux influencées par le chrysolgan : pour Fried (40), von Westphalen (41), Volk (42), ce seraient les vieux foyers fixes avec forte hyperkératose ; pour Ullmann (42) au contraire les foyers débutant avec peu d'hyperkératose ; pour Grubs (42) l'érythème centrifuge ; les cas traités par Martenstein étaient presque tous des formes fixes anciennes. On peut tenter d'expliquer ce fait, que les foyers les moins bien irrigués sont le mieux influencés, par une action optimum due justement aux doses minimales : les foyers hyperémiques font souvent des réactions trop fortes, préjudiciables.

Outre son action immédiate, le chrysolgan jouit souvent d'une action tardive : des cas peu modifiés à la fin d'un traitement reviennent guéris quelques mois plus tard — fait qui lui aussi témoignerait en faveur de l'action biologique de chrysolgan, action stimulante des forces de défense naturelles de l'organisme.

Vu le manque de recul, il est difficile d'établir le % des récurrences de cas apparemment guéris (sur ses 28 guérisons, Martenstein avait observé déjà 5 récurrences moins d'une année après la cure).

Les résultats thérapeutiques publiés sont pourtant encourageants. Fried (40) annonce sur 15 cas : 3 guérisons, 8 fortes améliorations, 2 cas à peine influencés, 2 pas du tout ; von Westphalen (41) sur 9 cas : 4 entièrement guéris, 2 presque entièrement, 2 sensiblement améliorés et un résultat nul (forme congestive) ; Ullmann (42) : 5 guérisons sur 8 cas ; enfin Volk (42) — qui a traité 27 cas — a obtenu des résultats étonnants dans les formes chroniques à forte hyperkératose ; rappelons les résultats de Martenstein déjà cités.

Mais si réellement le chrysolgan paraît doué d'une vertu curative spéciale pour le lupus érythémateux, son **emploi** n'est **pas sans danger**, et nous voudrions insister sur les **complications toxiques** observées.

Trois cas de mort ont été publiés, dont deux au moins¹ sont réellement attribuables au chrysolgan.

Dans le cas de Bruhns (43)

une dose de 0,001 amena chez une femme de 61 ans, atteinte de lupus érythémateux, une réaction focale extrêmement violente, de l'œdème laryngé, une température de 40,7°, de l'anurie et la mort, 44 heures après l'injection. A l'autopsie on constata un fort œdème laryngé et médiastinal, une rate atrophique, une néphrite aiguë fraîche avec de vieux foyers atrophies.

Dans le cas de Stein (37) :

les deux premières injections (de 0,05 et de 0,1) furent bien supportées. Mais 10 jours après la 3^{me} (de 0,1 faite 9 jours après la deuxième) apparut une stomatite, un léger exanthème, de l'albuminurie, puis une anurie suivie de la mort.

Ces cas lamentables nous mettent en garde contre l'idiosyncrasie possible et nous rappellent que l'examen de l'urine doit toujours précéder l'injection.

Les accidents observés ordinairement sont beaucoup moins graves. Beaucoup moins fréquents depuis qu'on injecte des doses faibles (0,01 à 0,05) suffisamment espacées (10 à 15 jours), ils s'observent pourtant encore. Feldt les attribue non à l'action toxique directe de l'or, mais à un choc anaphylactoïde déclenché par des autotoxines organiques secondaires.

Ces phénomènes apparaissent quelquefois après la deuxième injection, la première ayant été sensibilisante (d'où la nécessité de ne pas augmenter les doses trop vite), mais le plus souvent après une longue période de tolé-

¹ Dans le 3^{me} cas, cité par Havenstein, une méningite mortelle se déclara 8 jours après une injection de 0,1 de chrysolgan. S'agit-il de conséquence ou de coïncidence ? (44)

rance. Ils se manifestent habituellement sous la forme d'exanthèmes, de stomatites, accompagnées de réaction focale intense, souvent de température ($37^{\circ} 5$ à $39^{\circ} 5$) et d'une éosinophilie pouvant atteindre 19 %, assez rarement de signes rénaux (albumine, cylindres), exceptionnellement de phénomènes pulmonaires et d'ictère. Martenstein (37) a en outre observé de l'œdème labial et palpébral, de l'urticaire, de l'herpes zoster, des douleurs dans les membres, des troubles stomacaux, et Leven (44) a publié un cas où après une deuxième injection de 0,001 éclata une crise épileptoïde.

Les exanthèmes et les stomatites sont de beaucoup les accidents les plus fréquents. L'aspect de l'exanthème varie : Martenstein l'a assez régulièrement vu débiter à la face dorsale des avant-bras sous forme de taches rouges au niveau des orifices folliculaires, l'éruption pouvant ensuite devenir papuleuse ou bulleuse et se généraliser ; d'autres thérapeutes ont observé des éruptions scarlatiniformes, des toxicodermies polymorphes, et ont vu quelquefois des efflorescences assez semblables à des foyers de lupus érythémateux se stabiliser pendant plusieurs mois.

Les stomatites vont du simple œdème au dépôt diphtéroïde.

Il semble que comme pour la stomatite mercurielle le mauvais état de la dentition joue un grand rôle pathogène. Kren (45) a observé une éruption de toute la muqueuse buccale ayant les caractères typiques du lupus érythémateux.

S'agirait-il quelquefois de généralisation du processus morbide ?

Ces accidents toxiques sont en général de courte durée. Si, comme on le doit, on cesse alors le traitement, tout rentre habituellement dans l'ordre en 8 ou 15 jours. Chose intéressante, ces accidents toxiques sont généralement suivis de la guérison du lupus. Exemple, ce cas cité par Martenstein (38) :

avant le traitement, urine normale ; 1^{re} injection de 0,025 ; 8 jours après, 2^{me} injection de 0,05 suivie de signes urinaires (albuminurie, et dans le sédiment nombreux leucocytes, quelques globules rouges et très rares cylindres hyalins). On suspend le traitement. 14 jours après la 2^{me} injection, encore des traces d'albumine et une quantité moyenne de leucocytes ; 9 semaines après, le lupus est guéri et l'urine normale ; 19 semaines après statu quo.

*
* *
*

Après cette révision des expériences faites ailleurs, et que nous avons cru devoir faire un peu détaillée vu la nouveauté du traitement, envisageons maintenant les **RÉSULTATS OBTENUS A LA POLICLINIQUE DERMATOLOGIQUE DE ZURICH.**

Depuis 1922, le chrysolgan y a été essayé dans les cas de lupus érythémateux et **36 cas** déjà ont été traités longtemps et systématiquement, pas toujours exclusivement par ce produit.

Pour plus de clarté, nous diviserons ces cas en **2 séries** :

1^o. — 12 cas traités 1922-1923, période où le dosage était trop élevé : dose initiale 0,05 puis et rapidement 0,1 ; 0,2 ; même 0,3 à huit jours d'intervalle et moins.

2^o. — 24 cas traités avec le dosage actuel : dose initiale 0,005 puis 0,01 ; 0,025 ; 0,05 et très rarement 0,1 ; en restant plusieurs fois à la même dose et en espaçant les injections de 10 à 15 jours.

Dans la *première série*, sur les **12 cas** nous enregistrons **25 % de guérison** (3 cas) où il s'agissait de formes fixes peu érythémateuses ; un quatrième cas (8 %) lupus hyperémique débutant, complètement guéri revint quatre mois plus tard avec une forte récédive.

Dans **50 %** des cas (6 cas) dont 5 formes fixes peu congestives et une forme hyperémique, une **forte amélioration** a été obtenue. Enfin **17 %** des cas (2 cas) —

formes fixes où dominaient les lésions conjonctivo-épithéliales — n'ont **guère été influencés**.

Des **24 cas** de la *deuxième série* quelques-uns sont encore en traitement et le manque de recul donne moins de certitude à nos résultats. Dans **25 %** de ces cas (6 cas) dont 3 formes fixes et 3 formes congestives, on peut parler de **guérison**. Dans **54 %** (13) cas d'**amélioration** (9 formes fixes, 4 formes congestives) ; enfin **21 %** (5 cas) (3 fixes, 2 congestifs) n'ont **guère été influencés**.

Les résultats thérapeutiques sont donc assez semblables dans les deux séries.

La pigmentation jaune-brun, transitoire du reste, observée souvent dans la première série, ne l'a jamais été dans la seconde.

Sur les 36 cas traités, nous n'avons observé de réaction focale que dans trois cas : deux fois une tuberculose pulmonaire à tendance fibreuse était certaine ; la troisième patiente présenta lors d'un Mantoux une réaction focale nette. Il est bien possible que ces réactions de foyer soient plus nombreuses, mais il ne nous fut pas possible de les observer, nos malades ne venant en polyclinique que pour l'injection.

La guérison n'a pas été fonction de la dose totale de chrysolgan injectée : dans la première série nous la notons aussi bien après gr. 0,175 (deux injections) qu'après gr. 1,6; dans la deuxième série aussi bien après gr. 0,04 qu'après 0,675.

La guérison se manifeste presque toujours d'abord par la disparition de l'hyperkératose, puis de l'érythème. Dans le plus grand nombre des cas, l'amélioration qui apparaît après quelques injections (4 ou 5 environ) se poursuit régulière. Mais quelquefois l'évolution est tout autre, dans le cas suivant par exemple :

Le patient était un homme de 33 ans, présentant au visage des foyers isolés de lupus érythémateux fixes traités vainement depuis 5 mois par le doramad et le neosilbersalvarsan. Il reçoit alors pendant 2 mois 1,15 gr. de chrysolgan en 7 injections. Simulta-

nément à la 8^{me} injection (0,2) on fait un Mantoux avec de la tuberculine de Koch à 1^o/₁₀₀. Le lendemain réaction focale vive, Mantoux extrêmement positif (bras œdématié et réactivation d'autres intradermoréactions à la tuberculine de Koch faites 15 jours auparavant) stomatite vésiculeuse, exanthème scarlatiniforme du tronc, pas d'albumine dans l'urine.

En 8 jours, tout rentre dans l'ordre. Six semaines après, on constate une aggravation du lupus (nouveau foyer de la lèvre inférieure), mais 20 mois plus tard les foyers sont guéris.

Dans un autre cas, l'évolution fut analogue :

phénomènes toxiques, très légers cette fois, suivis de guérison tardive.

Chez un autre malade, il nous a été donné d'observer l'action sensibilisante de la première injection :

Il s'agissait d'un droguiste âgé de 50 ans atteint de lupus érythémateux fixe du nez et des oreilles. Le 9 février 1923, 1^{re} injection (0,025) de chrysolgan, bien supportée ; le 16 février, 2^{me} injection (0,15) suivie de diarrhée et de subictère. On cesse le traitement. Le 9 mars, la réaction de Hay est encore positive ; le 16 mars le subictère a disparu. Les foyers lupiques ne sont pas modifiés jusqu'en mai 1923. A ce moment les squames tombent, ils commencent à pâlir et bientôt il ne subsiste qu'une légère atrophie de la peau : en novembre 1924 on confirmait une guérison parfaite à l'exclusion de cette légère atrophie.

Nous avons donc retrouvé dans nos observations la plupart des faits observés par les autres thérapeutes :

l'action curative certaine du chrysolgan, et cela dans des cas où les autres thérapies avaient échoué ;

action ne dépendant pas de la dose totale injectée, souvent mieux obtenue par les faibles doses ; tardive quelquefois ; plus marquée dans les formes fixes ;

guérison succédant quelquefois à des accidents toxiques.

Ajoutons-y un cas où une radiodermite ancienne (d'origine thérapeutique) fut très sensiblement améliorée.

Mais, comme les autres thérapeutes, nous avons observé des **accidents toxiques**.

Dans la première série, outre les deux cas déjà cités, nous enregistrons :

1 EXANTHÈME FÉBRILE qui apparut après une 11^{me} injection (0,3; dose totale 2,075 gr., et qui disparut en un mois avec une desquamation semblable à celle de la rougeole. La fièvre précéda de 10 jours l'exanthème qui se présentait sous forme de plaques ortiées vésiculeuses du tronc, de papules des bras et des mains, et était accompagné de diarrhée; dans le sang 1 % d'éosinophiles et 15 % de monocytes; pas d'albumine dans l'urine.

1 STOMATITE ULCÉREUSE accompagnée d'éruption varicelloïde des mains et de traces d'albumine dans l'urine après une 8^{me} injection (0,2; dose totale 1,75; les troubles rétrocedèrent également en un mois.

1 STOMATITE LÉGÈRE, après une 5^{me} injection (0,2; dose totale 0,575).

Un Tessinois de 32 ans se plaignit, après des injections de 0,05 de raideur de la nuque et de prurit du vertex.

Enfin chez 3 patientes, UN MALAISE GÉNÉRAL AVEC CÉPHALÉES (dans un cas, traces d'albumine) suivit une série d'injections.

Sur ces 12 **malades traités par de fortes doses**, 9 (75 %) présentèrent donc des **phénomènes toxiques**.

Dans la **deuxième série**, nous ne rencontrons ces complications, et en général très légères, que dans le 33 % des cas.

Dans 4 cas, on note du *malaise* avec ou sans fièvre, du vertige, de l'agitation, des céphalées.

1 autre fois, après une 9^{me} injection (0,05; dose totale 0,3), une *fièvre* de 39° à 40° durant plusieurs jours et suivie d'une aggravation des troubles sécrétoires ovariens préexistants.

1 autre patiente présentait, 2 jours après les injections, soit du *prurit*, soit de discrètes *éruptions* vésiculeuses ou papuleuses aux mains et aux pieds.

Chez 1 autre apparut après la 6^{me} injection (0,05; dose totale 0,13) une *éruption* de la paume des mains rappelant l'eczéma dishydrotique et dans l'urine des traces d'albumine.

1 seule fois les *accidents toxiques* furent *sérieux* : il s'agissait d'une femme de 35 ans. La nuit, après la 1^{re} injection (0,01) elle eut une *crise d'angoisse respiratoire* avec palpitations, une *température de 39°* et un trismus passager. 15 jours plus tard, 2^{me} injection (très lente) de 0,005 à 11 heures. Le soir, frisson, température 39°, *crampes* très douloureuses dans les jambes. Le lendemain la fièvre tombe avec sueurs profuses, mais les douleurs dans les jambes subsistent, et de fortes *céphalées* s'installent. Deux jours après apparut une *stomatite* et une éruption vésiculeuse péri-orale. 8 jours après les troubles avaient disparu.

La possibilité d'accidents toxiques ne doit pas faire renoncer à l'emploi du chrysolgan.

Pour conclure nous voudrions souligner les résultats thérapeutiques réellement encourageants qui ont déjà été obtenus par cette aurothérapie.

Mais ce traitement doit toujours être fait avec la plus grande prudence : il faut avant de l'entreprendre examiner chaque malade complètement, éliminer ceux dont l'état général est mauvais ou qui présentent une tuberculose pulmonaire ou intestinale, ou une lésion rénale.

Se contenter de doses faibles (0,001 à 0,05) et espacées (10 à 15 jours); faire précéder chaque injection d'un examen de l'urine, de la dentition, des téguments; et cesser le traitement dès l'apparition de phénomènes toxiques.

III

Conclusions.

Les conclusions qui se dégagent de cet aperçu des résultats thérapeutiques obtenus à la clinique de Zurich de 1917 à 1924 dans la lutte contre le lupus érythémateux nous semblent pouvoir être résumées ainsi :

La méthode de Holländer, la cryothérapie par l'acide carbonique congelé, et les injections intraveineuses de chrysolgan jouissent d'une réelle action thérapeutique sur le lupus érythémateux.

	Guérisons	Fortes améliorations	Faibles améliorations	Echecs	Aggravations
Holländer	30 %	32 %		38 %	
Neige carbonique	32 %		32 %	32 %	4 %
Chrysolgan	25 %	54 %		21 %	

Ce tableau confirme l'impression clinique directe et doit faire **reconnaître au chrysolgan la plus forte action thérapeutique.**

En face d'un cas de lupus érythémateux, il nous semble donc indiqué d'essayer de préférence le chrysolgan, lorsqu'il n'existe ni tuberculose active ni lésion rénale, mais cela seulement si le malade peut être surveillé très exactement par le médecin. Le traitement au chrysolgan, même avec les doses minimales et espacées, reste dangereux.

Lorsque ce traitement ne peut être entrepris, ou lorsqu'il a provoqué des phénomènes toxiques, la préférence doit être donnée à la méthode de Holländer dans les formes conjonctivo-hyperémiques où l'élément vasculaire domine ; à l'acide carbonique congelé dans les formes fixes hyperkératosiques.

La méthode de Holländer, pratique, indolore, sans danger, n'exige pas une surveillance étroite du malade ; rappelons aussi son action favorable sur les troubles vasculaires généraux, si fréquents chez les malades atteints de lupus érythémateux.

L'emploi de l'acide carbonique congelé, lui, demande un thérapeute expérimenté et attentif. Des applications trop intenses ou trop fréquentes, outre qu'elles provoquent des cicatrices inesthétiques définitives, affaiblissent la résistance de la peau au point de rendre toute attaque thérapeutique ultérieure dangereuse.

Le doramad et l'acide carbonique congelé sont en outre indiqués, à titre épisodique, au cours d'un traitement au chrysolgan ou par la méthode de Holländer.

L'emploi des R. X. nous semble contre-indiqué : sans action thérapeutique certaine, ils laissent la peau dans un état d'infériorité qui rend toute thérapie ultérieure offensante et qui semble favoriser l'apparition de carcinomes. (Voir le IV^e chapitre de ce travail.)

N. B. — Nous relevons, sans le discuter, le fait, intéressant au point de vue étiologique, de l'action thérapeutique sur le lupus érythémateux du chrysolgan, médicament antituberculeux.

Un cas de cancroïde développé chez une malade atteinte de lupus érythémateux chronique.

L'apparition d'un épithéliome sur foyer de lupus érythémateux est un fait rare.

Sur le lupus vulgaire, cette grave complication s'observe relativement souvent : en 1907, Jadassohn publie une statistique de 189 cas déjà, et chaque année nombreux sont les cas nouveaux observés. (De février à juin 1924, j'ai trouvé dans le « Centralblatt für Haut und Geschlechtskrankheiten » la mention de 5 cas nouveaux.)

En ce qui concerne le lupus érythémateux, par contre, Minami (46) n'a pu, dans sa publication de février 1924, indiquer que 48 cas connus, dont quelques-uns même sont douteux. C'est pourquoi nous ne croyons pas inutile de faire connaître le cas qu'il nous a été donné d'observer en novembre 1924 à la Policlinique dermatologique de Zurich.

La patiente était une femme de 51 ans, ne présentant ni tuberculose ni cancer dans ses antécédents héréditaires et personnels. A l'âge de 26 ans, elle remarqua une papule rouge sur la joue gauche. Cette papule s'accrut, d'autres apparurent, confluèrent et en une année le nez, les joues, les oreilles furent symétriquement atteints d'un lupus érythémateux.

Traitée d'abord par des cautérisations, l'affection resta stationnaire mais active.

De 1911 à 1914 fut institué dans une autre clinique un traitement au *mésothorium* qui provoqua une forte irritation et une légère amélioration.

En 1917 et 1918 une *cure de R. X.* irrita peu et eut peu d'effet.

En janvier 1920 la malade vint pour la première fois à la Polyclinique de Zurich, où l'on constata un *lupus érythémateux cicatrisé* au centre, actif à la périphérie, occupant symétriquement le nez, les joues, les oreilles ; et en outre un foyer au menton. Les ganglions sous-maxillaires et cervicaux étaient augmentés de volume.

En janvier et février 1920 on cautérisa à la *neige carbonique* (20'' à 50'') tous les foyers, traitement qui fut suivi d'une réaction œdémateuse et en mars d'une ulcération nécrotique du nez.

En février 1922, la malade revint avec 3 foyers de récidence sur la joue droite (où l'on appliqua de nouveau de la *neige carbonique* : 30'') et sur la joue gauche une érosion qui s'était creusée spontanément pendant l'hiver 1921-1922.

En mars 1923, on note seulement au niveau des foyers une forte atrophie de la peau qui adhère dans la profondeur et est couverte de croûtes rouge-brun ; dans le voisinage des foyers *télangiectasies* et troubles de pigmentation.

En août 1923, la malade remarque que *l'aile droite du nez, puis la joue droite s'ulcèrent et se mettent à suinter, au printemps 1924 que le tissu prolifère.* Son état général reste bon, aussi tout en présentant la gravité de son affection ne consulte-elle aucun médecin.

En novembre 1924, nous convoquons la malade et elle vient : nous constatons alors, occupant *toute l'aile droite du nez et la partie avoisinante de la joue* surtout vers la lèvre, une *tumeur cratériforme nettement limitée s'élevant de 3 à 5 mm. au-dessus du tissu cicatriciel et mesurant 6/4 cm.* Elle s'enfonce profondément, prédominant dans la narine droite. Sa surface *bourgeonnante, ulcérée, friable, d'un rouge-brun, saigne facilement et laisse suinter un liquide séropurulent.*

Léger ectropion de la paupière inférieure droite.

Sur le reste de la joue droite, sur la joue gauche et l'aile gauche du nez la peau est atrophique, indurée, adhérente à la profondeur, rétractée par place, blanchâtre avec quelques *télangiectasies* et des places hyperpigmentées. Au pourtour des foyers cicatriciels et sur le foyer du menton, l'érythème et les squames adhérentes prouvent l'activité persistante du *lupus*.

Les ganglions sous-maxillaires et cervicaux sont augmentés de volume et durs, des 2 côtés mais surtout à droite.

Un examen complet de la malade ne révéla rien d'anormal, si ce n'est une augmentation des formes toxiques des neutrophiles (15 %) et de légers signes de fibrose du sommet gauche, avec réaction de Mantoux positive. *L'examen histologique* de la biopsie confirma le diagnostic clinique: il s'agissait d'un *cancer pavimenteux à globes épidermiques*. *L'extirpation totale* fut décidée et *exécutée en décembre 1924* à la clinique chirurgicale de Zurich par le professeur Clairmont: extirpation large (toute la narine droite et jusqu'à la lèvre) et profonde (jusqu'au maxillaire que l'on rugine), puis greffe pédiculée par torsion d'un lambeau cutané et sous-cutané de la poitrine. L'opération réussit bien, la patiente quitta l'hôpital guérie en janvier 1925. En *mai 1925* elle revenait avec une *récidive de cancroïde in loco*.

Dans ce cas navrant, une thérapie de vingt-cinq ans n'a pu avoir raison du lupus, mais a certainement favorisé le développement du cancroïde: le mésothorium, mais surtout les R. X. nous semblent devoir être incriminés. L'état d'infériorité où ils avaient mis la peau se révéla déjà par les réactions ulcéreuses qui suivirent l'application de neige carbonique.

Mais nous ne voulons pas discuter cette obscure question d'étiologie. Il nous semble préférable d'indiquer les cas de développement de cancer sur lupus érythémateux, rencontrés dans la littérature. Leur étude comparative nous avait semblé suggestive, et nous les avons réunis en un tableau, qui n'a malheureusement pas pu être publié.

Nous avons trouvé les 29 cas suivants avec des renseignements suffisants: Fox (47), Pringle (48), Kreibich (49), Holländer (50), Lassar (50), Taylor (51), Kanitz (52), Pautrier (53), Bornemann (54), Michelsen (55), Dubreuilh et Petges 2 cas (56), Dujardin (57), Covisa (58), Sequeira (59), Roth (60), Janeway (61), Fokin (62), Schaumann (63), Moberg (64), Wander, 4 cas (65), Rille (66), Michelson (67), Strassberg (68), Bogrow (69), Minami (46).

Nous avons trouvé en outre sans renseignements suffisants la mention des 18 cas suivants: en 1904, 7 cités par Jadassohn (1), Veiel, Riessmeyer, Dyer, St. Taylor, Duhring, 2 de Nesser; en 1906, celui de Schmidt (70); en

1910, 7 cas d'Azua (71) ; en 1921, le cas de Rasch (72) ; en 1920, celui de Strassberg (73) ; en 1921, celui de Tyshmenko (74).

Mentionnons encore, comme prolifération bénigne, un cas publié par Juliusberg (75), où sur lupus érythémateux traité par l'air surchauffé et d'autres méthodes traumatiques se développèrent de fortes chéloïdes.

Nous voudrions faire seulement quelques remarques au sujet des cas qui figuraient dans notre tableau.

Tout d'abord, on est frappé du jeune âge où apparaît souvent le cancer : 16 fois (62 %) avant 45 ans et déjà à 28 et 29 ans, et 4 fois seulement (15 %) après 60 ans.

Ces épithéliomes semblent très malins : sur 10 cas extirpés, 7 présentèrent, et cela souvent très rapidement, des récidives locales ou régionales. Leur traitement aux R. X. ou au radium échoua aussisouvent qu'il réussit, et, dans le cas non traité de Bogrow, la cachexie fut relativement rapide.

Un autre fait qui nous frappe est la fréquente multiplicité de ces tumeurs : elle est signalée 8 fois, soit presque dans le 30 % des cas.

La néoplasie semble avoir les mêmes points de prédilection que les autres épithéliomes du visage (racine du nez vers le canthus interne, pli naso-labial, etc.).

Il s'agit presque toujours de cancer pavimenteux à globes épidermiques : sur 13 cas où les renseignements histologiques sont suffisants, ce diagnostic est posé 11 fois.

Les épithéliomes se développant sur le lupus érythémateux sont donc le plus souvent des cancroïdes à marche rapide, fréquemment multiples, apparaissant surtout chez des jeunes et de préférence chez les hommes (en effet 68 % des cas cités sont des hommes, alors que le lupus atteint en général plutôt les femmes, 73 % en moyenne).

Est-il possible de préciser des facteurs étiologiques ?

On peut trouver dans l'histologie pathologique du lupus et dans les insultes thérapeutiques, des conditions favorables au développement d'une néoplasie.

Les lésions du lupus, en effet, avec d'une part l'atrophie du derme infiltré et les troubles vasculaires secondaires, d'autre part l'hyperkératose si marquée s'enfonçant profondément le long des follicules pileux et formant quelquefois dans le derme des amas cornés qui s'isolent et d'ordinaire se résorbent, nous avons un déséquilibre bien propice à une prolifération atypique de la couche cornée. Ce déséquilibre ne fait que s'accroître à mesure que les foyers se cicatrisent, et il est certain que dans tous ces cas de cancer on constatait de fortes modifications cicatricielles.

On comprend que des insultes mécaniques, thérapeutiques le plus souvent : traumatismes (mentionnés 3 fois), cautérisations, scarifications, et surtout R. X. et radium (qu'on retrouve 9 fois sur les 16 cas publiés après 1909 ¹) excitant des cellules déjà sorties de leur rôle normal, favorisent leur prolifération atypique.

Remarquons pourtant que dans les deux cas de Dubreuilh et dans celui de Rille, il n'y a eu aucune thérapie.

Et puis, si les modifications histologiques du lupus jouaient réellement un rôle étiologique, nous observerions bien plus souvent des cancers sur les foyers cicatrisés. De même les R. X. ont été très souvent appliqués sans que cette si grave complication ait été observée.

Remarquons cependant que le nombre des carcinomes développés sur lupus érythémateux a sensiblement augmenté lors de l'application systématique de R. X. au traitement de cette dermatose.

Nous devons donc reconnaître aux R. X. un rôle certain dans une partie de ces cas.

¹ Les R. X., mentionnés en 1901 déjà par Schiff (76) pour le traitement du lupus érythémateux, ne semblent lui avoir été assez généralement appliqués que vers 1906.

V

Bibliographie.¹

1. JADASSOHN. Handbuch der Hautkrankheiten, édité par
 le prof. Mracek en 1904.
2. LENGLET. Pratique dermatologique, 1902.
3. HOLLÄNDER. B. K. W. 1902, p. 705.
4. STUMPKE. C. H. G. 1921, livre 1, p. 169.
5. DARIER. Précis de dermatologie, 1923.
6. ULLMANN. Wiener Dermat. Gesellschaft, 4 juin 1913.
 (Refer. ds. la D. Z. 1913, livre 20, p. 823.)
7. PUSEY. B. K. W. 1908, p. 1146.
8. GOTTHEIL. New-York Med. Journal, 3 juillet 1909.
9. DITTRICH. American Journ. of dermatology and gen.
 ur. dis. juillet 1910.
10. PAUTRIER et GOUIN. Bulletin médical, 1911, p. 33.
11. MENEAU. Monde médical, 25 juillet 1912.
12. LEWANDOWSKY. Tuberculoses cutanées, Édité chez Julius
 Springer, Berlin 1916, p. 298.
13. LÖHNBERG. Dissertation inaugurale, Bonn 1911 (D. W.
 1911, p. 901.)
14. HASLUND. A. D. S. 1913, p. 641.

¹ Abréviations :

- | | |
|----------|---|
| A. D. S. | = Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie. |
| C. H. G. | = Centralblatt für Haut und Geschlechtskrankheiten. |
| D. W. | = Dermatologische Wochenschrift. |
| D. Z. | = Dermatologische Zeitschrift. |
| B. K. W. | = Berliner Klinische Wochenschrift. |
| D. M. W. | = Deutsche Medizinische Wochenschrift. |
| M. M. W. | = Münchner Medizinische Wochenschrift. |
| K. W. | = Klinische Wochenschrift. |

15. NONELL et SERRANO. Actas dermo sifiliograficas, octobre et novembre 1910.
16. STRASSBERG. C. H. G. décembre 1922, p. 502.
17. JANEWAY. New-York Acad. of Med. : The Journal of cut. diseases, mars 1910, p. 140.
Refer. d. D. Z. 1910, liv. 17, p. 679.
18. RUTHERFORD et SODDY. Marx Handbuch der Radiologie, 1913.
Phil. Mag. 4, p. 370 et 569 ; 1902. Trans. chem. Soc. 81, 321 et 837 ; 1902.
19. SCHWARZ et ZEHNER. D. M. W. 1912, p. 1776.
20. KAHN. Strahlentherapie, livre 11, cahier 2 (Cité ds. D. Z. 1912, p. 372 et 373.
21. CZERNY et CAAN. (D. W. 1912, p. 737) M. M. W. 1912, n° 14.
22. HERXHEIMER. (D. W. 1913, p. 1089.) M. M. W. 1913, n° 4.
23. WAGNER. D. Z. 1912, novembre.
24. JADASSOHN. 11^e session de la Société suisse de Dermat. Berne, 23 juin 1914.
Schweiz. Corr. Blatt. 1915, n° 11.
25. FORSTER. D. M. W. 1922, p. 1385.
26. LOMHOLD. 5^e Kongr. d. Nord. Dermat. Ver. Stockholm, 6 au 8 juin 1922.
27. BRUCK. Lupus Ausschuss, 4 Sitz. 1913. — M. M. W. 1912, n° 2.
M. M. W. 1913, p. 58.
28. AZUA. A. D. S. 1916, p. 153.
29. SAINZ DE AJA. A. D. S. 1916, p. 151.
Actas dermo sifiliogr. 1921, n° 2, p. 54, 58.
30. UNNA. D. W. 1919, p. 795.
31. FELDT. D. M. W. 1913, p. 549.
B. K. W. 1917, p. 1111.
32. SPIESS et FELDT. Beitrag zur Klinik der tbc., 1914, livre 30, cahier 2.
D. M. W. 1914, n° 12.
B. K. W. 1915, n° 15.
33. HEUBNER. D. M. W. 1913, p. 690.
34. LEWANDOWSKY. Ouvrage cité (12) plus haut, p. 260.
35. FELDT. M. M. W. 1920, p. 1500.
36. LÉVY. D. M. W. 1922, p. 223.
37. MARTENSTEIN. K. W. 1922, p. 2235, p. 2237.
38. MARTENSTEIN. D. M. W. 1924, n° 3.
39. ULLMANN. C. H. G. Septembre 1923, p. 162.
40. FRIED. K. W. 1922, p. 376.

41. VON WESTPHALEN. D. M. W. 1923, n° 50.
42. ULLMANN, VOLK, }
GRUBS. } C. H. G. octobre 1924, p. 225.
43. BRUHNS. C. H. G. septembre 1924, p. 326.
44. LEVEN K. W. 1924, p. 2344.
45. KREN. C. H. G. juin 1924, p. 238.
46. MINAMI. D. W. 1924, n° 8, p. 213.
47. FOX. Mon. für Prakt. Derm. 1886, livre 5 ;
p. 411.
48. PRINGLE. British Journ. of Derm. Janvier 1900, p. 1.
49. KREIBICH. Archiv. für Derm. und Syph. 1900, livre
51, p. 347.
50. HOLLÄNDER, }
LASSAR. } D. Z. 1900, p. 963.
51. TAYLOR. British Med. Journ. 3 mai 1902.
52. KANITZ. Pester med. chir. Presse 1904. Derm.
Centralb. 1905, p. 167.
53. PAUTRIER. A. D. S. 1905, p. 458.
54. BORNEMANN. D. Z. 1905, p. 349.
55. MICHELSEN. Derm. Centralb. 1905, p. 165.
56. DUBREUILH et PETGES. A. D. S. 1909, p. 106.
57. DUJARDIN. La Policlinique. 1909. n° 14.
58. COVISA. Mon. für Prakt. Derm. 1910, livre 51,
p. 424.
59. SEQUEIRA. Mon. für Prakt. Derm. 1910, livre 51,
p. 365.
60. ROTH. Mon. für Prakt. Derm. 1910, livre 51,
p. 531.
61. JANEWAY. New-York Journ. for Cut. dis. mars 1910,
p. 140
D. Z. 1910, p. 679.
62. FOKIN. Archiv. für Derm. 1912, livre 112, p. 876.
63. SCHAUAMANN. Archiv. für Derm. 1914, livre 117, p. 350.
64. MOBERG. D. W. 1915, p. 78.
65. WANDER. Arch. of derm. and syph. mars 1921,
pp. 22 à 28.
66. RILLE. D. W. 1921, livre 72, p. 188.
67. MICHELSON. Arch. of derm. 1922, juin, p. 646.
C. H. G. 1923, p. 341.
68. STRASSBERG. C. H. G. février 1923, p. 244.
69. BOGROW. D. Z. 1923, livre 39, p. 83.
70. SCHMIDT. Mon. für Prakt. Derm. 1906, livre 43, p. 72.

- | | |
|-----------------|--|
| 71. AZUA. | Mon. für Prakt. Derm. 1910, livre 51,
p. 424. |
| 72. RASCH. | D. W. 1921, p. 1019. |
| 73. STRASSBERG. | D. W. 1920, p. 276. |
| 74. TYSHMENKO. | D. W. 1921, p. 880. |
| 75. JULIUSBERG. | Derm. Centralb. 1900, p. 346. |
| 76. SCHIFF. | Derm. Centralb. 1901, p. 107. |
-